



INSTITUTO DE HIGIENE E  
MEDICINA TROPICAL  
DESDE 1902



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA

Universidade Nova de Lisboa  
Instituto de Higiene e Medicina Tropical

**ESTUDO DE RESISTÊNCIAS TRANSMITIDAS E ADQUIRIDAS  
A ANTIRRETROVIRAIS EM INDIVÍDUOS COM  
DIAGNÓSTICO TARDIO DE INFECÇÃO POR VIH-1**

Débora Côrtes

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Biomédicas

Maio de 2020



INSTITUTO DE HIGIENE E  
MEDICINA TROPICAL  
DESDE 1902



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA

## **Estudo de resistências transmitidas e adquiridas a antirretrovirais em indivíduos com diagnóstico tardio de infeção por VIH-1**

Débora Côrtes

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Biomédicas

### **Orientadoras:**

Marta Pingarilho

Ana Abecasis



Ao grupo de trabalho (Ana Abecasis, Marta Pingarilho e Victor Pimentel), aos professores Aida Esteves, João Piedade, Ricardo Parreira e Luzia Gonçalves e a Anabela Botelho, Celso Loureiro, Mariana Batista, Ricardo Andrade, Jarno Hyyryläinen, Madalena Barbosa, Miguel, Mónica, Carmen e Joaquim Saavedra.

Introdução: A incidência de infecção por VIH em Portugal é das mais altas entre os países da União Europeia. O diagnóstico atempado e o acompanhamento regular nos centros de tratamento são importantes para o prognóstico do indivíduo portador e na prevenção de novas infeções. Em 55,8% dos casos diagnosticados em Portugal, verificam-se critérios de apresentação tardia (contagens de células CD4+ inferiores a 350/mm<sup>3</sup> ou doença definidora de SIDA).

Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência das resistências transmitidas aos antirretrovirais (TDR) e resistências adquiridas aos antirretrovirais (ADR) numa população de indivíduos infetados por VIH-1 observada no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Egas Moniz, com diagnóstico tardio (LP) ou não tardio (NLP).

Métodos: Foi efetuada genotipagem das sequências de VIH-1 em amostras de 539 indivíduos coletadas entre 2001 e 2017 e estas foram categorizadas em dois grupos (LP e NLP), nos quais foram avaliadas a prevalência e os padrões das mutações de resistência antes do tratamento com antirretrovirais (TDR), de acordo com a lista de referência (2009) preconizada pela OMS.

A prevalência e os padrões de ADR foram avaliados a partir do algoritmo *StanfordHIVdb* (<https://hivdb.stanford.edu>). A classificação dos subtipos foi obtida por consenso entre os algoritmos *Rega* (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>), *Scueal* ([http://classic.datamonkey.org/dataupload\\_scueal.php](http://classic.datamonkey.org/dataupload_scueal.php)) e *Comet* (<https://comet.lih.lu/>).

Resultados: Na amostra, que incluiu indivíduos LP e NLP, foi observada TDR em 29 dos 414 pacientes *naïve* (7,0% resistentes a qualquer uma das classes de antirretrovirais), 2,2% a inibidores da protease (PI), 2,9% a inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTI) e 2,7% a inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI). A TDR no grupo NLP foi quase duas vezes superior à do grupo LP, correspondendo a 9,0% e 4,9%, respetivamente. A ADR foi de 62,7% para LP e 34,9% para NLP. A distribuição dos subtipos foi considerada homogénea entre as populações LP e NLP. Em indivíduos LP, 42,4% das sequências foram classificadas como subtipo B e 27,1% como G. Em NLP, 48,0% das sequências foram classificadas como B e 15,4%, como G. Nos grupos LP e NLP, TDR e ADR foram mais comumente encontradas nas sequências do subtipo B.

Conclusões: A prevalência de TDR foi mais alta no grupo NLP e a de ADR, em LP. O subtipo B foi o mais prevalente e foi onde a maior taxa de TDR e ADR foi encontrada.

Palavras-chave: VIH-1, diagnósticos tardios, resistência transmitida e adquirida a ARV.

**Introduction:** The incidence of infection by HIV in Portugal is one of the highest in the European Union. Timely diagnosis and regular follow-up in treatment centres are important for prognosis of infected individuals and prevention of new cases. 55,8% of new infections in Portugal meet criteria for late presentation (CD4<sup>+</sup> cell count below 350/mm<sup>3</sup> or AIDS-defining disease).

The objective for this study was to determine the prevalence of transmitted resistance to antiretrovirals (TDR) and acquired resistance to antiretrovirals (ADR) in a population of individuals who were followed by the Department of Infectious Diseases of Hospital Egas Moniz, tested positive for HIV-1 and either had criteria for late presentation (LP) or no criteria for late presentation (NLP).

**Methods:** Genotyping of HIV-1 sequences was performed on samples taken between 2001 and 2017 from 539 individuals and divided into 2 groups (LP and NLP). Prevalence and patterns of resistance mutations had been registered before treatment, according to the reference list by WHO (2009). Prevalence and ADR patterns were evaluated using *Stanford HIVdb algorithm* (<https://hivdb.stanford.edu>). Classification into subtypes was performed by consensus between *Rega* (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>), *Scueal* ([http://classic.datamonkey.org/dataupload\\_scueal.php](http://classic.datamonkey.org/dataupload_scueal.php)) and *Comet* (<https://comet.lih.lu/>) algorithm outputs.

**Results:** In the study sample, including LP and NLP individuals, TDR was detected in 29 of 414 *naïve* patients. 7,0% showed resistance to any class of ARV, 2,2% to protease inhibitors (PI), 2,9% to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and 2,7% to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI). TDR for the NLP groups was almost 2 times higher than TDR for the LP groups (9,0% and 4,9%, respectively). ADR was 62,7% for LP and 34,9% for NLP. The subtype distribution was considered homogeneous between LP and NLP samples. In the LP group, 42,4% of sequences were assigned to subtype B and 27,1% to G. 48,0% of NLP were assigned to subtype B and 15,4%, to G. In both LP and NLP groups, TDR and ADR were more common in subtype B sequences.

**Conclusions:** TDR prevalence was higher in NLP and ADR, in LP. Subtype B was the most prevalent and also the one with the highest rates of TDR and ADR.

**Keywords:** HIV-1, late presenters, transmitted and acquired resistance to ARV.

<b>Agradecimentos.....</b>	<b>i</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>ii</b>
<b><i>Abstract</i>.....</b>	<b>iii</b>
<b>Índice.....</b>	<b>iv</b>
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas.....</b>	<b>vi</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. Revisão da literatura.....	3
1.2. Objetivos.....	8
1.3. Questão de investigação.....	9
<b>2. Material e Métodos.....</b>	<b>11</b>
2.1. Seleção da amostra.....	13
2.2. Questões éticas.....	15
<b>3. Resultados.....</b>	<b>17</b>
3.1. Caracterização da amostra.....	19
3.1.1. Dados sociodemográficos.....	19
3.1.1.1. Sexo.....	19
3.1.1.2. Idade ao diagnóstico.....	20
3.1.1.3. Área geográfica e país de origem.....	21
3.1.2. Parâmetros laboratoriais e forma de transmissão.....	23
3.1.2.1. Carga viral.....	23
3.1.2.2. Contagem de células CD4+.....	23
3.1.2.3. Forma de transmissão.....	24
3.1.3. Estádio da infeção e subtipos.....	25
3.1.3.1. Estádio (CDC).....	25
3.1.3.2. Subtipos.....	26
3.2. Cálculo da TDR.....	28
3.3. Cálculo da ADR.....	31
3.4. Avaliação do impacto clínico de mutações de resistência.....	32

<b>4. Discussão e Conclusões.....</b>	<b>35</b>
<b>5. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>39</b>
<b>6. Anexos.....</b>	<b>43</b>



ABC- Abacavir

ADR- Resistência adquirida a fármaco

ARV- Antirretroviral

ATV- Atazanavir

AZT- Zidovudina

CDC- Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CHLO- Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

CPLP- Comunidade dos Países de Língua Portuguesa

CRF- Forma recombinante circulante

DGS- Direção-Geral de Saúde

DRV- Darunavir

EI- Inibidor de entrada

EFV- Efavirenz

FTC- Emtricitabina

HET- Heterossexual

HSH- Homossexual

LP- Diagnóstico tardio (*late presenter*)

LPV- Lopinavir

II- Inibidor da integrase

NLP- Diagnóstico não tardio (*non-late presenter*)

NNRTI- Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleósidos

NRTI- Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleósidos

NtRTI- Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleótidos

NV- Não exposto a tratamento (*naïve*)

NVP- Nevirapina

OMS- Organização Mundial de Saúde

ORF- *Open reading frame*

PI- Inibidor da protease

RPV- Rilpivirina

SDRM- Mutação de vigilância para resistência a fármaco

SIDA- Síndrome de imunodeficiência adquirida

ssRNA-RT- *Single-stranded RNA- reverse-transcribing*

TARV- Terapia antirretroviral

TDF- Tenofovir

TDR- Resistência transmitida a fármaco

TR- Tratado

UDEV- Utilizador de drogas endovenosas

URF- Forma recombinante única

VIH- Vírus da imunodeficiência humana

3TC- Lamivudina





# **1. Introdução**



## 1.1. Revisão da literatura

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um vírus patogénico ssRNA-RT pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e género *Lentivirus*, que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). O VIH apresenta uma grande variabilidade genética, consequência da alta taxa de replicação e recombinação (1), o que implica em maior complexidade no tratamento da infeção. A utilização de fármacos adequados à população de vírus presente em cada indivíduo é determinante para o sucesso do tratamento e como medida de prevenção da transmissão.

Este estudo incide sobre o VIH-1, causador de cerca de 95% das infeções por VIH a nível mundial. As estirpes de VIH-1 classificam-se em 4 grupos (M, N, O e P), dos quais apenas o grupo M é pandémico. Este grupo divide-se em 9 subtipos (A-D, F-H, J, K), 8 sub-subtipos, 97 formas recombinantes circulantes (CRF) e incontáveis formas recombinantes únicas (URF) (2,3). Na América e Europa ocidental, o subtipo B é mais prevalente. Em Portugal, além do subtipo B, é frequente o subtipo G.

De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em Dezembro de 2018, o total de indivíduos a viver com VIH era de 37,9 milhões. 67,8% destas infeções ocorrem em África e 62% dos casos diagnosticados encontram-se em tratamento (4).

Estima-se que a nível mundial, em 2018, tenham ocorrido 770000 óbitos pela infeção e que 21% dos indivíduos infetados não estejam diagnosticados. A percentagem de indivíduos diagnosticados em tratamento será próxima de 62% e a de supressão viral, de 53%. O objetivo estabelecido pela ONUSIDA (90-90-90) para 2020 seria atingir 90% de diagnóstico na população de infetados, possibilitar o tratamento de 90% dos casos identificados e atingir a supressão virológica (carga viral indetetável) em 90% dos casos.

Em Portugal, o número de casos de infeção por VIH entre 1983 e 2017 foi de 59913. Destes, 14958 originaram óbitos (5). Na Região Económica Europeia, em 2018, o número de infeções reportadas por 50 entre 53 países foi de 141552 (26164 na UE/EEA), resultando numa taxa bruta de incidência de 16,2 casos/ 100000 habitantes neste ano (6). Entre as regiões Oeste, Centro e Leste, observa-se uma grande variação na incidência:

- Em 2018, para 23 países na região Oeste, a taxa de incidência foi de 6,0/ 100000 habitantes/ ano.
- Para 15 países na região Centro, a incidência foi de 3,3/100000 habitantes/ ano.
- Para 12 países na região Leste, a incidência foi de 44,8/ 100000 habitantes/ ano.
- Para 31 países da União Europeia e Área Económica Europeia, foi de 5,6/ 100 000 habitantes/ano.

Comparativamente ao ano anterior (7):

- Para 49 países (50, se incluída a Rússia) incluídos na região europeia da OMS, a incidência em 2017 foi de 8,3/100 000 habitantes/ano (ou 20/100 000 habitantes/ano, se incluída a Rússia);
- Para 22 países na região Oeste, a incidência foi de 6,9/100 000 habitantes/ano;
- Para 15 países na região Centro, a incidência foi de 3,2/100 000 habitantes/ano;
- Para 12 países na região Leste (13, se incluída a Rússia), a incidência foi de 23,6/100 000 habitantes/ano (51,1/100 000 habitantes/ano, se incluída a Rússia).
- Para 30 países da União Europeia e Área Económica Europeia, a incidência foi de 6,2/100 000 habitantes/ano.

Entre 2001 e 2016, verificou-se em Portugal uma tendência decrescente na taxa de incidência. Em 2017, a incidência foi de 8,1 casos/100000 habitantes/ano e, em 2018, de 9,5 casos/100 000 habitantes/ano (8). O aumento do número de novos casos no relatório de 2018 em relação ao período homólogo do ano anterior poderá refletir atraso nas notificações, agravamento de desigualdades sociais ou aumento da acessibilidade a testes diagnósticos.

Este estudo focou-se especificamente na caracterização da população de diagnóstico tardio (LP). Foram considerados LP os indivíduos em que, à apresentação inicial nos serviços de saúde, a contagem de células CD4+ era inferior a 350/mm<sup>3</sup> ou existia confirmação de um evento definidor de SIDA (9). Os indivíduos com diagnóstico não tardio (NLP) foram definidos como aqueles com contagem de CD4+ acima deste valor.

Na União Europeia e Área Económica Europeia, a percentagem de diagnósticos tardios em 2017



era de 49%. Em 2018, em 72% dos casos, foi efetuado diagnóstico de SIDA menos de 90 dias após o diagnóstico inicial de infeção por HIV. Em Portugal, no mesmo ano, 55,8% dos indivíduos tinham critérios para apresentação tardia. Associadas aos diagnósticos tardios, têm sido identificadas oportunidades perdidas para a deteção do vírus em visitas prévias aos serviços de saúde, quer em contexto de ambulatório, quer em contexto hospitalar (10).

A terapia antirretroviral (TARV) generalizou-se após a aprovação para comercialização da zidovudina (AZT), em 1987. Este foi o primeiro fármaco aprovado para terapêutica do VIH, contribuindo significativamente para reduzir a morbilidade e mortalidade pela infeção. Desde então, foram introduzidas no mercado dezenas de novos fármacos, muitos deles em associação num único comprimido. Em 2015, a indicação para o tratamento da infeção por VIH-1 passou a existir independentemente de parâmetros laboratoriais.

De acordo com as recomendações portuguesas, a TARV deverá ser iniciada o mais precocemente possível em todos os indivíduos diagnosticados com infeção por VIH-1, estando fortemente recomendada em casos de doença definidora de SIDA ou doença sintomática associada (11). Para crianças, a manutenção deverá ser feita com esquemas simplificados de baixa toxicidade (12). O tratamento precoce tende a reduzir a severidade dos sintomas agudos e a preservar o sistema imunitário, reduzindo a sua ativação. O início da TARV pode ser especialmente benéfico em indivíduos com idade acima de 50 anos, carga viral elevada e índice de células T CD4+/CD8+ reduzido.

Os fármacos utilizados no tratamento da infeção por VIH-1 atuam nos diversos estágios do ciclo replicativo do VIH (13), conforme a Figura 1.

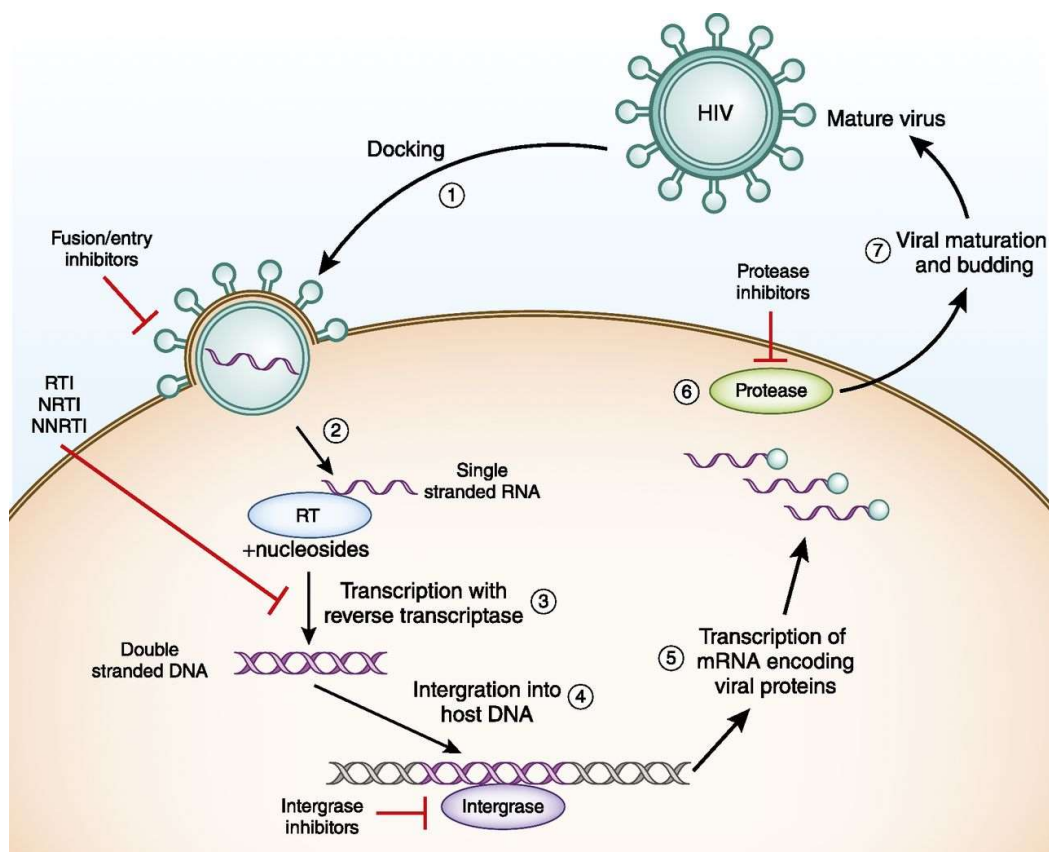


Fig. 1 - Fases do ciclo replicativo do VIH e mecanismo de ação de ARV.

Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/early/2018/10/01/CJN.02240218>

Acesso em 25-04-2020.

Entre as classes terapêuticas existentes – inibidores de entrada (EI), inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleósidos (NRTI), análogos a nucleótidos (NtRTI) e não-análogos a nucleósidos (NNRTI), inibidores da integrase (II) e da protease (PI) – foram estudadas resistências a NRTI, NtRTI, NNRTI e PI.

No genoma do VIH-1, as regiões codificantes para transcriptase reversa e protease localizam-se no gene da polimerase, como representado na Figura 2:

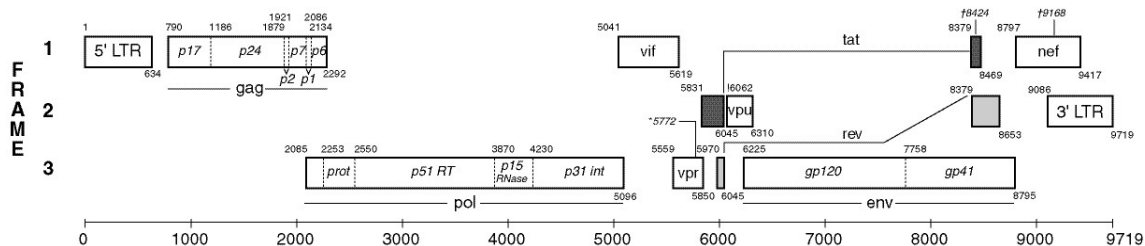


Fig. 2 - Pontos de referência do genoma da estirpe HXB2 (HIV-1).

Disponível em: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/MAP/landmark.html>

Acesso em 25-04-2020.

Com a utilização alargada da TARV, têm sido registadas mutações causadoras de resistência aos fármacos utilizados como tratamento de primeira linha. Em Portugal, os testes para avaliação de resistências a ARV efetuam-se antes do tratamento e quando há necessidade de reavaliação da sua eficácia, permitindo uma abordagem individualizada e evitando a utilização de fármacos para os quais sejam observadas mutações indicadoras de resistência. Outros fatores a ter em conta ao decidir o esquema terapêutico a utilizar são a carga viral, contagem de células CD4+, função renal e hepática, idade, presença de gravidez e possíveis efeitos colaterais.

As resistências a ARV podem ser transmitidas (TDR) quando estão presentes em indivíduos não expostos anteriormente a tratamento (resistências originadas em outro hospedeiro) ou adquiridas, quando se desenvolvem por pressão seletiva, na presença de fármacos, num determinado hospedeiro. Neste estudo, foram comparadas as populações LP e NLP quanto a resistências transmitidas e adquiridas a inibidores da transcriptase reversa e protease.

Para detetar mutações indicadoras de resistência a fármacos, podem ser feitos sequenciamento do genoma viral (genotipagem) ou ensaios fenotípicos. Estes realizam-se através da inserção de fragmentos de DNA em um clone de VIH que expressa as regiões de interesse, permitindo medir a capacidade de replicação do vírus diante de uma determinada concentração de fármaco. Em ambos os casos, formas correspondentes a 10-20% da população de vírus de um indivíduo podem não ser detetadas.

A OMS tem em curso um programa com o objetivo de identificar e minimizar as consequências do desenvolvimento de resistência a ARV (*WHO Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017–2021*) (14). Para avaliar a presença de resistências transmitidas (TDR) em indivíduos não expostos a tratamento, pode-se verificar a existência de mutações de vigilância (*surveillance drug resistance mutations* – SDRM) identificadas através de algoritmos específicos, como CPR (*Callibrated Population Resistance Tool* – *Stanford University Drug Resistance Database*), que foi utilizado neste estudo para cálculo da TDR. A ferramenta *HIVdb Program* permite a avaliação da presença de resistências adquiridas em uma população submetida a tratamento (foi utilizada para cálculo da ADR) e a previsão do impacto de resistências adquiridas para um dado fármaco, nas populações *naïve* e tratada. Estes dados devem ser utilizados para vigilância epidemiológica (15).

## 1.2. Objetivos

O objetivo geral para o estudo foi descrever a prevalência de resistências nas populações de diagnósticos tardios e não tardios para a infecção por VIH-1 e analisar o perfil de mutações associadas a resistência transmitida e adquirida a ARV.

Foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- 1- Descrever a epidemiologia molecular da população-alvo do estudo;
- 2- Descrever as taxas de resistência encontradas na população de diagnóstico tardio em comparação com a população de diagnósticos não tardios;
- 3- Descrever os padrões de resistência transmitida e adquirida nas populações em estudo.

### **1.3. Questão de investigação**

Existem diferenças entre a população de diagnósticos tardios e a população de diagnósticos não tardios em relação à taxa de resistência transmitida e à taxa de resistência adquirida a ARV?



## **2. Material e Métodos**





## 2.1. Seleção da amostra

Foi efetuado um estudo do tipo retrospectivo, transversal, observacional, utilizando a base de dados *RegaDB* portuguesa. O trabalho inseriu-se no âmbito do projeto *Importância dos diagnósticos tardios na propagação da epidemia de VIH em Portugal: um estudo multidisciplinar*, tendo como principal objetivo a análise dos padrões de transmissão de resistências a ARV.

O estudo consistiu na análise de registos de uma população com diagnóstico tardio (LP) em comparação com uma população de diagnóstico não tardio (NLP). Foram analisados indivíduos com e sem exposição prévia a ARV (*naïve*-NV e tratados-TR), de forma a poder comparar padrões de resistência transmitida ou adquirida.

Foram incluídos indivíduos com idade superior a 18 anos à data do diagnóstico, positivos para o VIH-1, observados em consulta no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Egas Moniz (CHLO) e incluídos na base de dados *RegaDB* portuguesa existente no Laboratório de Biologia Molecular do CHLO, no período entre 2001 e 2017.

Estes indivíduos foram divididos em 4 grupos (LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR), tendo em conta os seguintes critérios: contagem de células T CD4+ abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup> para LP e acima deste valor para NLP; NV para indivíduos sem antecedentes de tratamento e TR para indivíduos tratados.

Para efetuar uma análise retrospectiva, foi necessário verificar a informação disponível e as eventuais falhas existentes na base de dados *RegaDB* portuguesa, cujo objetivo é integrar dados clínicos e dados de investigação que possam ser úteis na abordagem de doenças infecciosas.

A população utilizada para o estudo resultou da junção de duas bases de dados, a primeira contendo registos (n=462) correspondentes a indivíduos cujas amostras de sangue apresentavam contagens de células T CD4+ até 350/ mm<sup>3</sup> (LP) e a segunda contendo registos (n=439) de indivíduos com amostras cujos resultados para a contagem de CD4+ estavam acima de 350 células/mm<sup>3</sup> (NLP), num total de 901 indivíduos. Estas bases de dados incluíam características sociodemográficas (idade, género, país de origem), dados clínicos (ano de diagnóstico, carga viral) e dados genómicos (sequência genómica do VIH-1).

Foi analisada a região do gene da polimerase viral (pol), correspondente às posições 2253-3453 do genoma de referência HXB2, onde podem ser encontradas mutações responsáveis pela transmissão de resistências aos inibidores da transcriptase reversa e protease.

As sequências genómicas foram classificadas relativamente aos subtipos, recorrendo às ferramentas *Rega*, *Comet* e *Scueal* e registando o subtipo mais provável após análise pelos 3 algoritmos (16).

Para determinar a prevalência de mutações de vigilância (SDRM) e a avaliação de resistências transmitidas (TDR), foi utilizada a ferramenta *CPR*, que permite verificar as mutações responsáveis por resistências transmitidas a ARV em indivíduos sem tratamento prévio (NV). Foi utilizada a lista de vigilância de 2009, compilada pela OMS, como referência (17).

Para determinar a taxa de resistência adquirida (ADR) em indivíduos tratados e estimar o seu impacto clínico na terapia com fármacos das classes NRTI, NtRTI, NNRTI e PI, para indivíduos *naïve* e tratados, foi utilizado o algoritmo *Stanford HIVdb*. Os *scores* obtidos indicam o grau de sensibilidade a ARV (*score* igual a 1 ou 2), resistências em nível baixo (*score* 3), intermediário (*score* 4) ou nível elevado (*score* 5).

## **2.2. Questões éticas**

Foi efetuado estudo retrospectivo, com corte transversal, amostragem de conveniência e dados não vinculados aos indivíduos.

Os dados provenientes das bases de dados clínicos do Serviço de Doenças Infecciosas e do Laboratório de Biologia Molecular foram mantidos confidenciais.

Os dados foram disponibilizados para fins deste estudo de forma anonimizada, garantindo a confidencialidade dos mesmos (18). Não existiu contacto direto com pacientes ou acesso à identificação dos indivíduos. A responsabilidade pelos dados obtidos coube aos serviços que efetuaram a sua colheita, de acordo com as normas éticas em vigor nas instituições mencionadas.

Foi obtido parecer favorável da Comissão de Ética do CHLO à realização do estudo.



### **3. Resultados**



### 3.1. Caracterização da amostra

Os registros incluídos nas bases de dados foram divididos em 4 grupos: LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

Para 262 indivíduos LP e 254 NLP, havia indicação de presença ou ausência de tratamento prévio. Entre os 262 LP, 203 (77,48%) eram NV e 59 (22,52%), TR. Dos 254 NLP, 211 (83,07%) eram NV e 43 (16,93%), TR.

#### 3.1.1. Dados sociodemográficos

##### 3.1.1.1. Sexo

As percentagens para o sexo masculino foram de 71,43% para LP NV, 72,88% para LP TR, 66,82% para NLP NV e 53,49% para NLP TR. Estes dados foram representados na Figura 3:

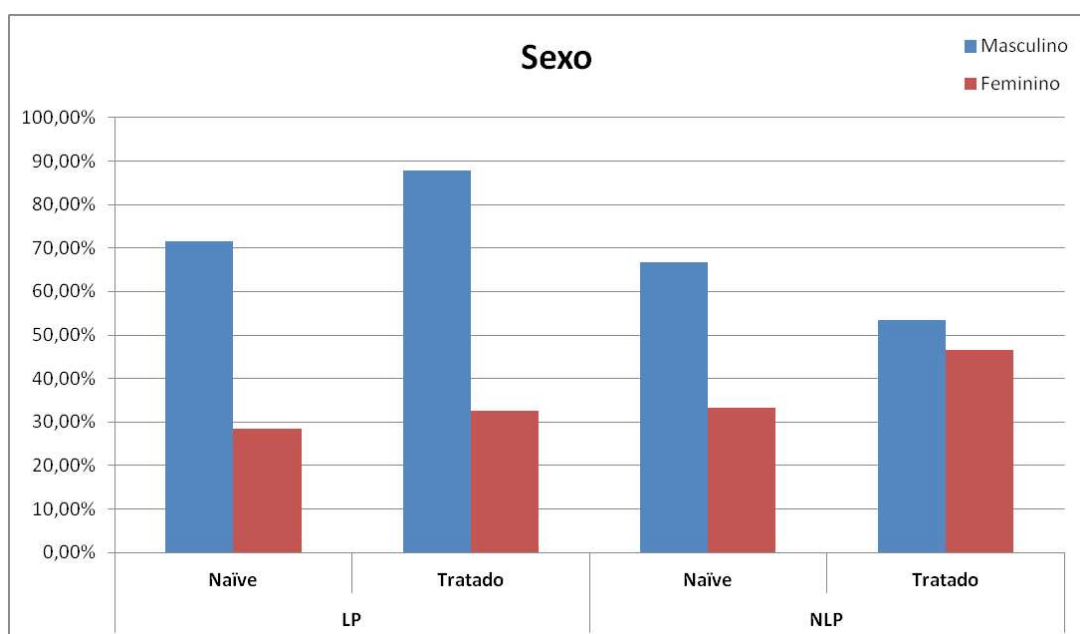


Fig. 3 - Distribuição por sexo nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

*Os indivíduos analisados nos grupos LP e NLP eram predominantemente do sexo masculino. A percentagem mais alta de indivíduos do sexo feminino foi encontrada em NLP.*

### 3.1.1.2. Idade ao diagnóstico

Relativamente à idade ao diagnóstico, foram considerados 2 grupos: faixa etária dos 18 aos 50 anos e acima de 50 anos. A mediana de idade foi de 43 anos para LP NV, 36 para LP TR, 35 anos para NLP NV e 29 anos para NLP TR, de acordo com a Figura 4. A percentagem mais alta de indivíduos acima de 50 anos foi encontrada no grupo LP NV (28,71%) e a mais baixa, no grupo NLP TR (9,76%).

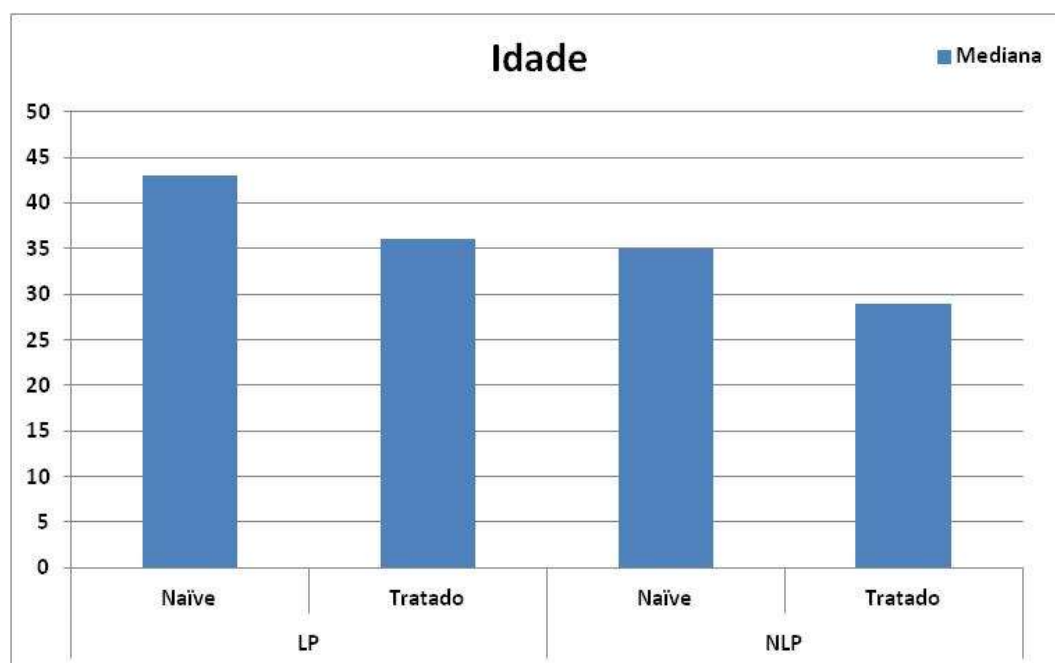


Fig. 4 - Mediana de idade nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

*A mediana de idade e a percentagem de indivíduos acima de 50 anos foram mais elevadas para LP.*



### 3.1.1.3. Área geográfica e país de origem

Foram observados indivíduos de 3 continentes (América, Europa e África). Considerando os indivíduos que possuíam informação disponível quanto à presença ou ausência de tratamento, no grupo europeu, 52,94% estavam classificados como NLP.

No grupo do continente americano, 56,76% dos indivíduos eram NLP. A maior percentagem de indivíduos americanos foi encontrada no grupo NLP NV (9,95% do total de indivíduos analisados).

Por outro lado, observou-se que a maioria dos indivíduos do continente africano (62,50%) era LP. A percentagem mais alta de indivíduos africanos foi de 36,21% (no grupo LP TR) e a mais baixa, 19,51% (no grupo NLP TR).

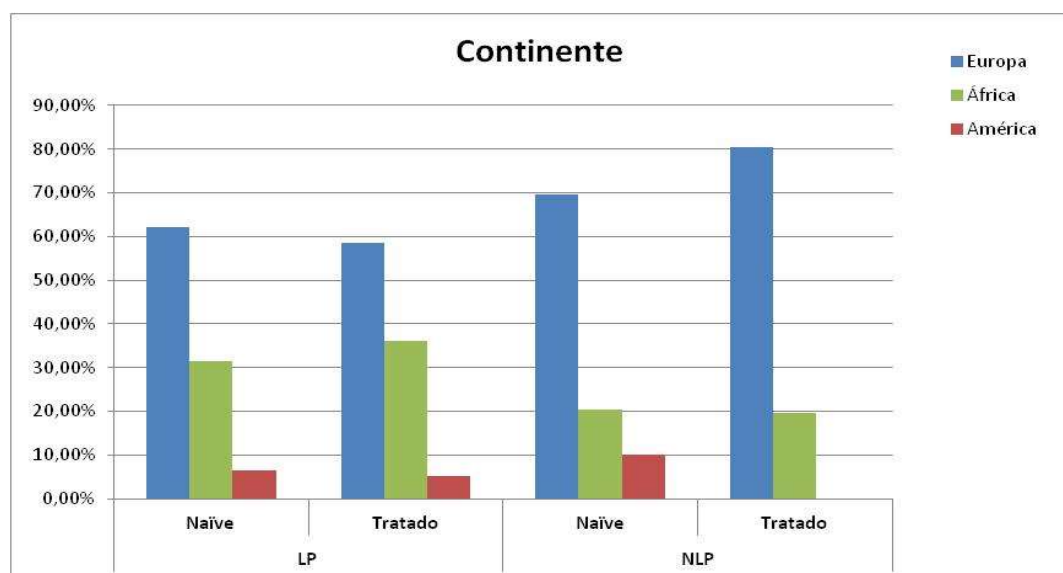


Fig. 5 - Distribuição por continente nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

Em relação ao país de origem, os indivíduos foram divididos em 4 grupos: CPLP-África (Angola, Cabo Verde, Guiné, Moçambique e São Tomé e Príncipe), Brasil, Portugal e Outros. Este último grupo incluiu indivíduos de 14 países (Alemanha, Bélgica, Chile, Congo, Costa do Marfim, Cuba, Espanha, Estados Unidos, França, Geórgia, Roménia, Tanzânia, Venezuela e Ucrânia).

Nos grupos LP e NLP, a maior parte dos indivíduos tinha origem portuguesa (60,59% para LP NV, 58,62% para LP TR, 66,35% para NLP NV e 78,05% para NLP TR).

Os indivíduos provenientes do continente americano eram predominantemente brasileiros. A percentagem de indivíduos brasileiros variou entre 0, no grupo NLP TR, e 8,53%, no grupo NLP NV.

No grupo LP, a maior percentagem de indivíduos africanos era proveniente de Cabo Verde (34,12% entre os indivíduos do continente africano) e no grupo NLP, de Angola (27,45% dos indivíduos africanos).

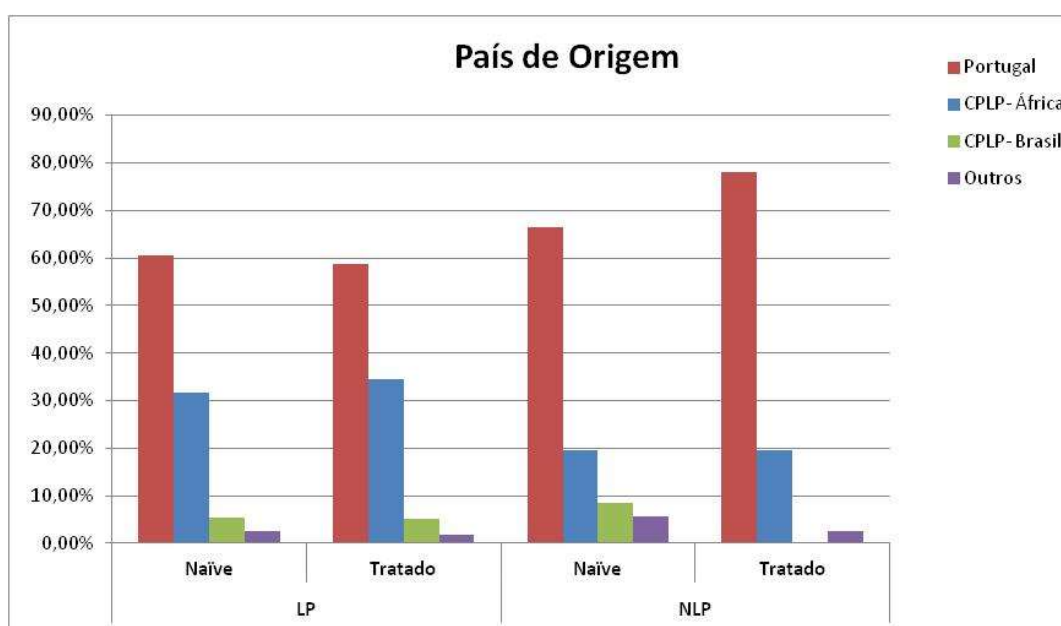


Fig. 6 - Distribuição por país de origem nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

Os resultados para dados sociodemográficos encontram-se resumidos na Tabela 1, em Anexos.

### 3.1.2. Parâmetros laboratoriais e forma de transmissão

#### 3.1.2.1. Carga viral

Os indivíduos foram divididos em 2 grupos: log da carga viral até 5 e acima de 5.

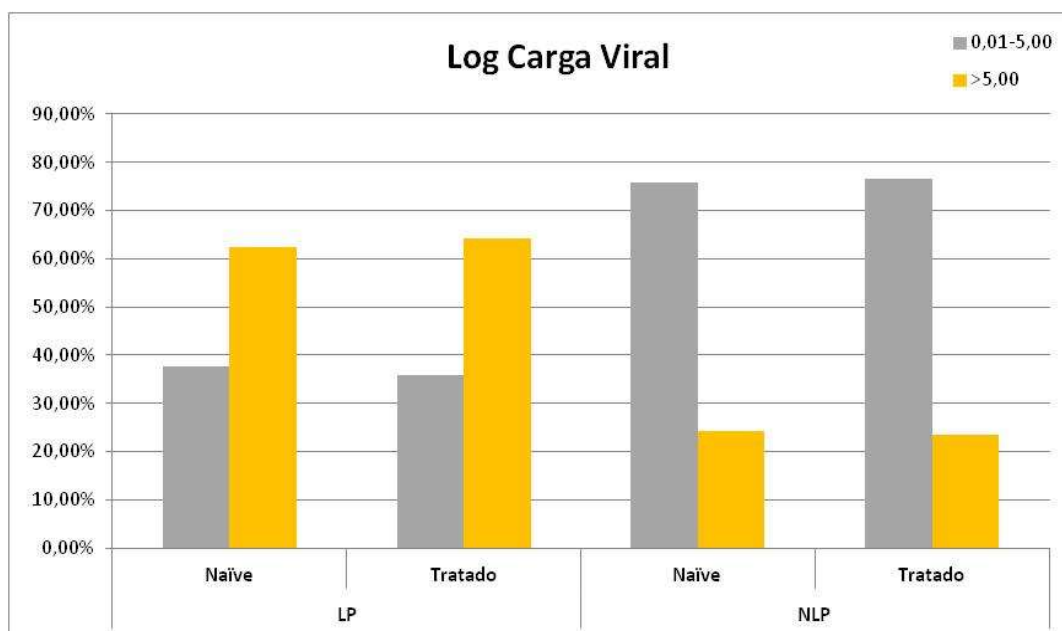


Fig. 7 - Distribuição do log da carga viral nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

*A maior parte dos indivíduos LP (contagens de células CD4+ inferiores a 350/mm<sup>3</sup> ou doença definidora de SIDA) tinha log da carga viral acima de 5 (62,31% no grupo LP NV e 64,29% no grupo LP TR). Em indivíduos NLP, verificou-se o inverso: 75,74% dos NLP NV e 76,47% dos NLP TR tinham log da carga viral até 5.*

#### 3.1.2.2. Contagem de células CD4+

Foi calculada a mediana das contagens para cada grupo: 164 para LP NV, 177 para LP TR, 568 para NLP NV e 530 células/mm<sup>3</sup> para NLP TR.

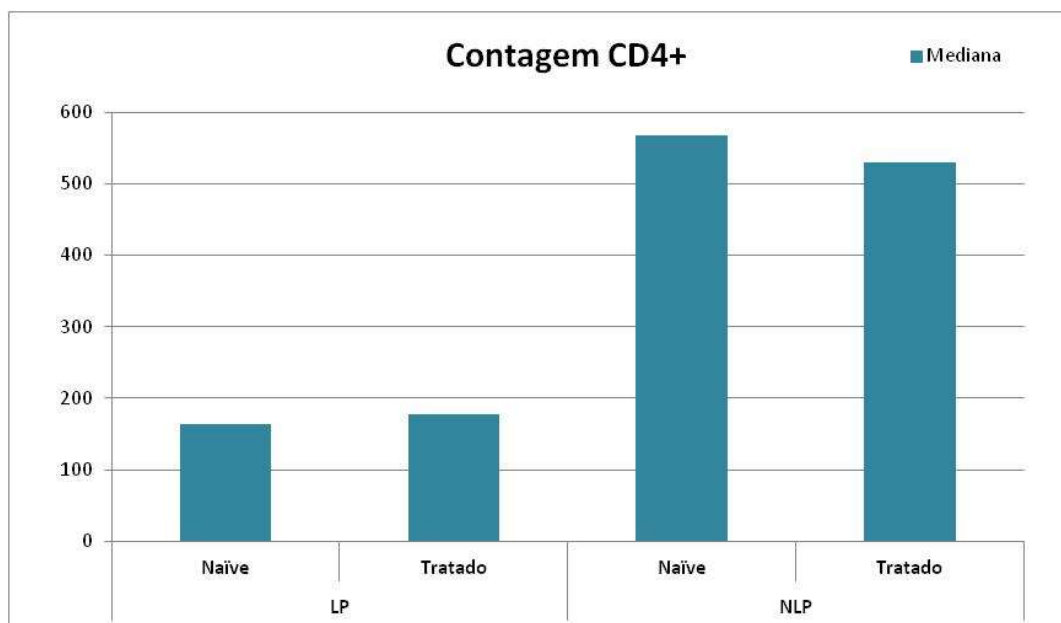


Fig. 8 - Distribuição por contagem de células CD4+ (mediana) nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

*A mediana da contagem de células CD4+ foi de 170/mm³ para LP (indivíduos com contagem de células CD4+ até 350 mm³). A mediana para NLP foi de 552,5/mm³.*

### 3.1.2.3. Forma de transmissão

Os indivíduos foram divididos em 4 grupos, de acordo com a forma de transmissão mais provável: homens que têm sexo com homens/ homossexual (HSH), heterossexual (HET), utilizadores de drogas endovenosas (UDEV) e outras vias.

A forma de transmissão mais comum foi HET para todos os grupos (59,61% para LP NV, 57,63% para LP TR, 48,34% para NLP NV e 48,84% para NLP TR). A maior percentagem de HSH foi encontrada no grupo NLP NV (40,28%) e a maior percentagem de UDEV, em NLP TR (20,93%), de acordo com a Figura 9:

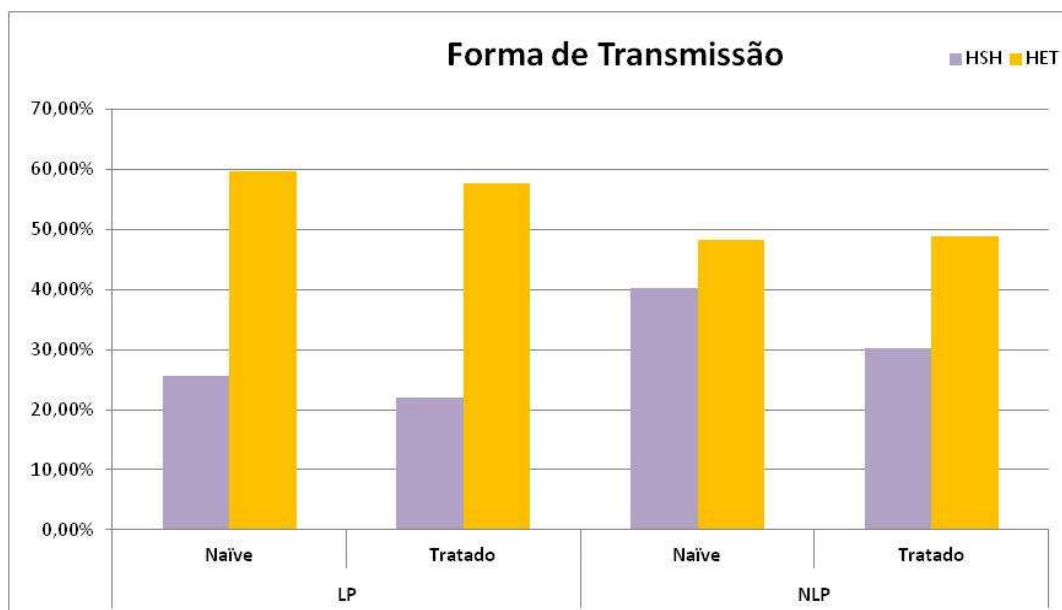


Fig. 9 - Distribuição por forma de transmissão sexual (HSH, HET) nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

*A forma de transmissão heterossexual foi a mais comum em todos os grupos, mas no grupo NLP a diferença em relação à via homossexual foi menor.*

Os resultados para parâmetros laboratoriais e forma de transmissão foram agrupados na Tabela 2, em Anexos.

### 3.1.3. Estádio da infecção e subtipos

#### 3.1.3.1. Estádio (CDC)

Relativamente ao estágio da infecção, os indivíduos foram divididos em 3 grupos, correspondentes aos estádios A, B e C. O estágio A foi o mais frequente (44,33% para LP NV, 44,07% para LP TR, 85,17% para NLP NV e 73,17% para NLP TR). A percentagem de indivíduos em estágio A no grupo NLP foi de 83,20% e no grupo LP, 44,79%.

A percentagem de indivíduos em estágio C foi bastante mais alta nos grupos LP em relação aos NLP (33,50% para LP NV, 33,90% para LP TR, 4,31% para NLP NV e 7,32% para NLP TR).

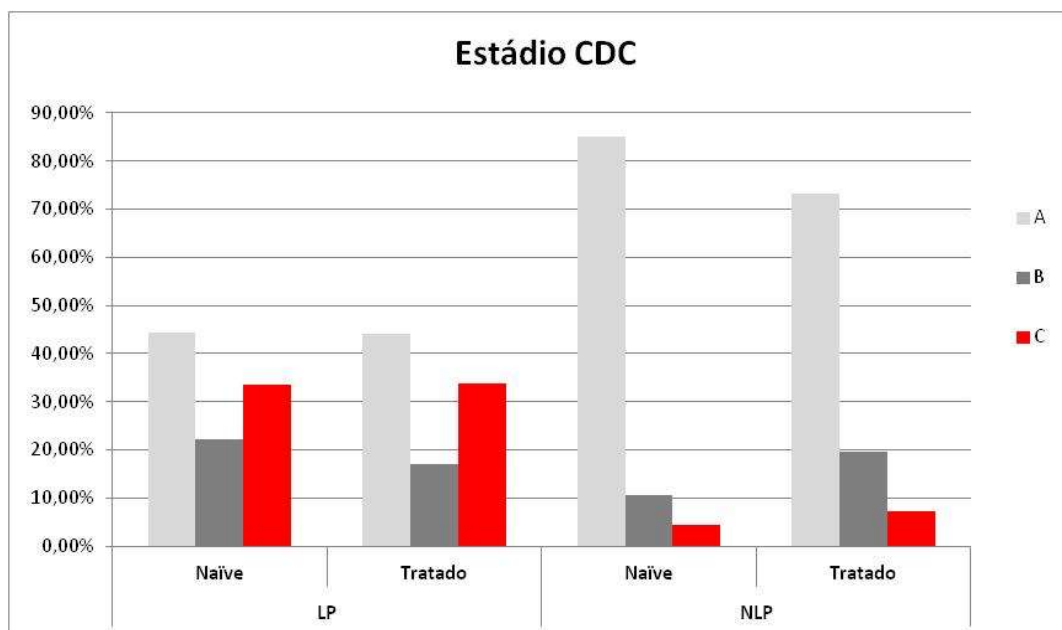


Fig. 10 - Distribuição por estágio nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR.

*A percentagem de indivíduos em estágio A foi a mais alta em todos os grupos, mas no grupo LP 32,68% dos indivíduos encontravam-se em estágio C. No grupo NLP, a percentagem para estágio C não ultrapassou 8%, quer em NV, quer em TR.*

### 3.1.3.2. Subtipos

Quanto aos subtipos, os registos foram divididos em 9 grupos: A, B, C, CRF 02, D, F1, G, H e formas recombinantes. O subtipo mais prevalente foi o B (41,87% para LP NV, 44,07% para LP TR, 48,82% para NLP NV e 44,19% para NLP TR), seguido pelo subtipo G e por outras formas recombinantes.

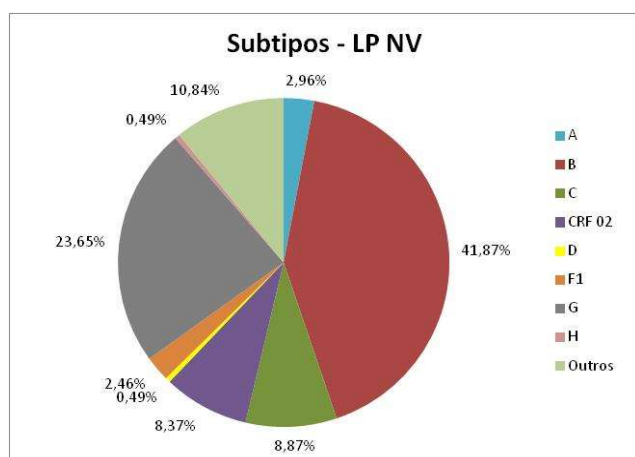


Fig. 11 – Distribuição por subtipos para LP NV.

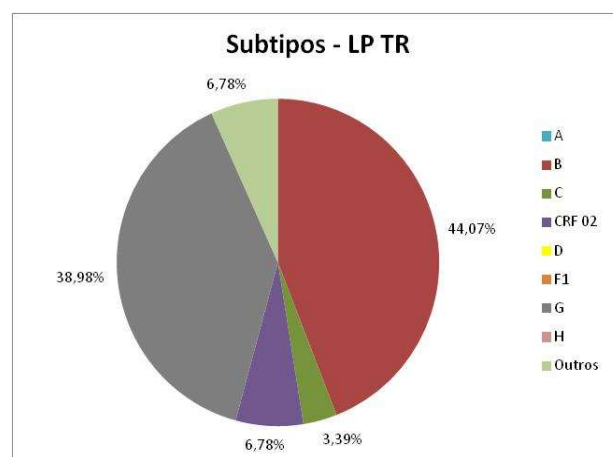


Fig. 12 – Distribuição por subtipos para LP TR.

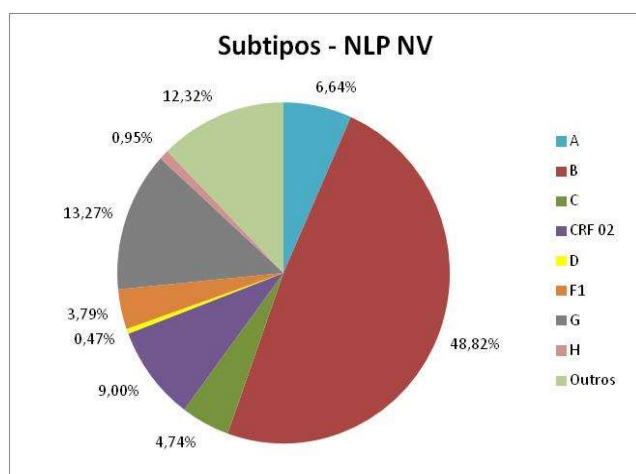


Fig. 13 – Distribuição por subtipos para NLP NV.

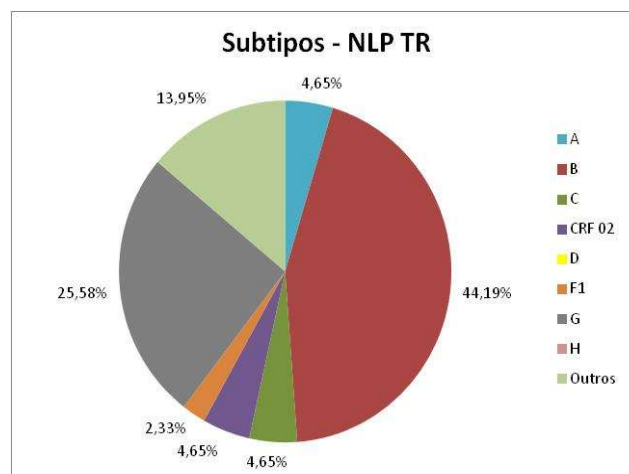


Fig. 14 – Distribuição por subtipos para NLP TR.

*A percentagem mais alta de vírus do subtipo G foi encontrada no grupo LP TR (38,98%). A percentagem de outros recombinantes variou entre 6,78% (no grupo LP TR) e 13,95% (no grupo NLP TR).*

Os dados referentes a estágio da infecção e subtipos foram agrupados na Tabela 3, em Anexos.

### 3.2. Cálculo da TDR

O cálculo da TDR foi efetuado com base nos resultados do algoritmo *CPR* para indivíduos *naïve* e o cálculo da ADR foi efetuado a partir do algoritmo *HIVdb* para indivíduos tratados.

Relativamente à TDR, o total de indivíduos com mutações de vigilância após análise por *CPR* foi de 29. Foram introduzidas sequências de LP NV e NLP NV (n=414) e analisadas mutações para as diversas classes de ARV.

Entre os indivíduos para os quais foram encontradas mutações de vigilância, 65,52% eram NLP. Para todas as classes de ARV, estas mutações foram mais frequentes em NLP do que em LP (total de 32 mutações em NLP e 13 em LP). Em 10,34% dos casos (3/29), foram encontradas mutações para 2 classes de fármacos.

A TDR mais elevada entre NRTI, NNRTI e PI foi encontrada no grupo NLP, para NRTI (3,79%). A taxa mais baixa foi a do grupo LP, para PI (1,48%).

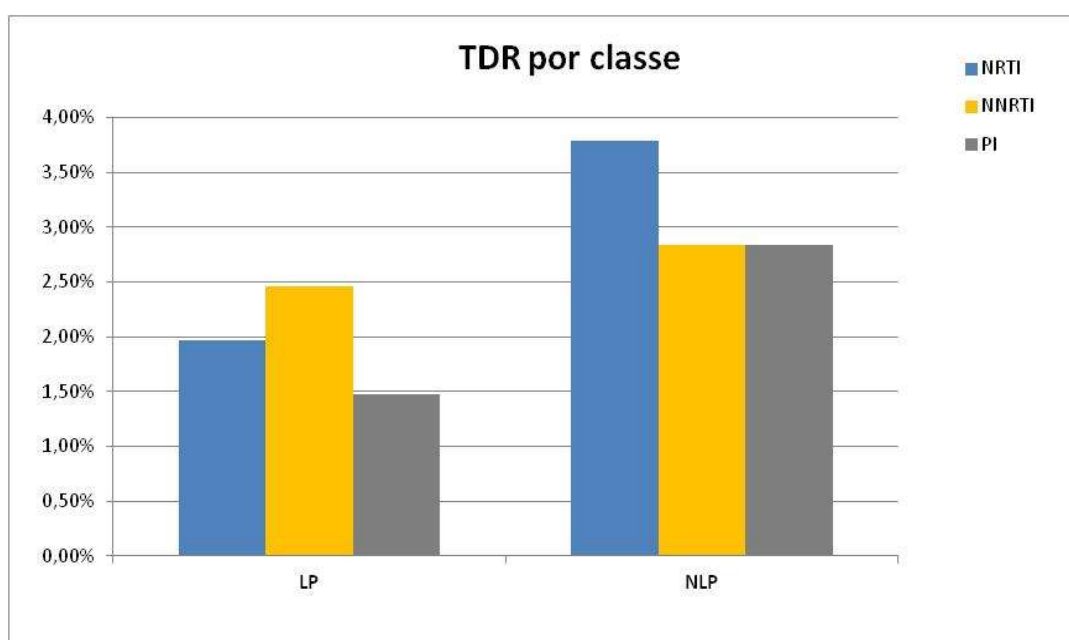


Fig. 15 - Percentagem de resistências transmitidas nos grupos LP NV e NLP NV.

A TDR calculada para NLP foi de 9% (19/211 indivíduos) e para LP, 4,93% (10/203 indivíduos).



As mutações mais frequentemente encontradas foram M41L (NRTI), K103N (NNRTI), D30N e N88D (PI) (Figuras 16, 17 e 18).

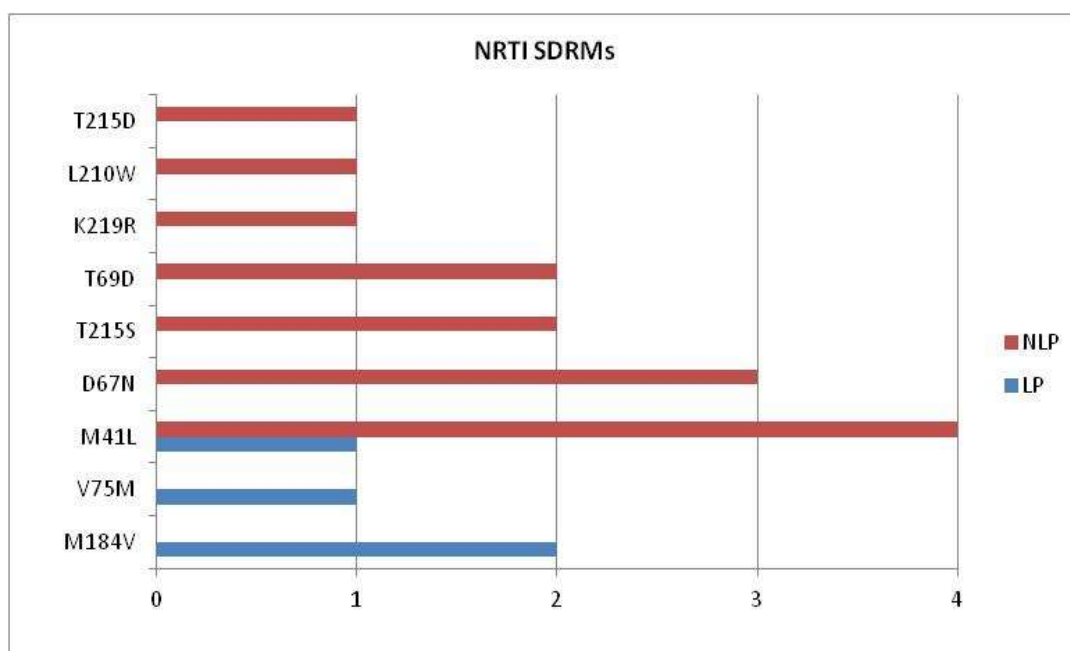


Fig. 16 - Incidência de mutações de vigilância (SDRM) para NRTI. No eixo horizontal está representado o número de mutações e no eixo vertical, as mutações encontradas em LP e NLP.

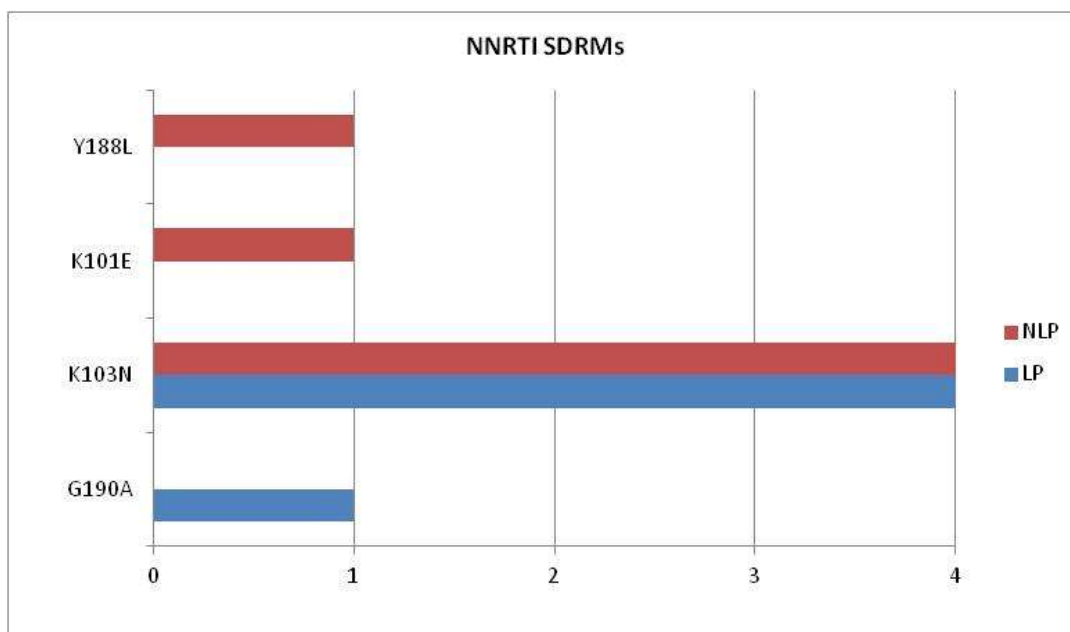


Fig. 17 - Incidência de mutações de vigilância (SDRM) para NNRTI. No eixo

horizontal está representado o número de mutações e no eixo vertical, as mutações encontradas em LP e NLP.

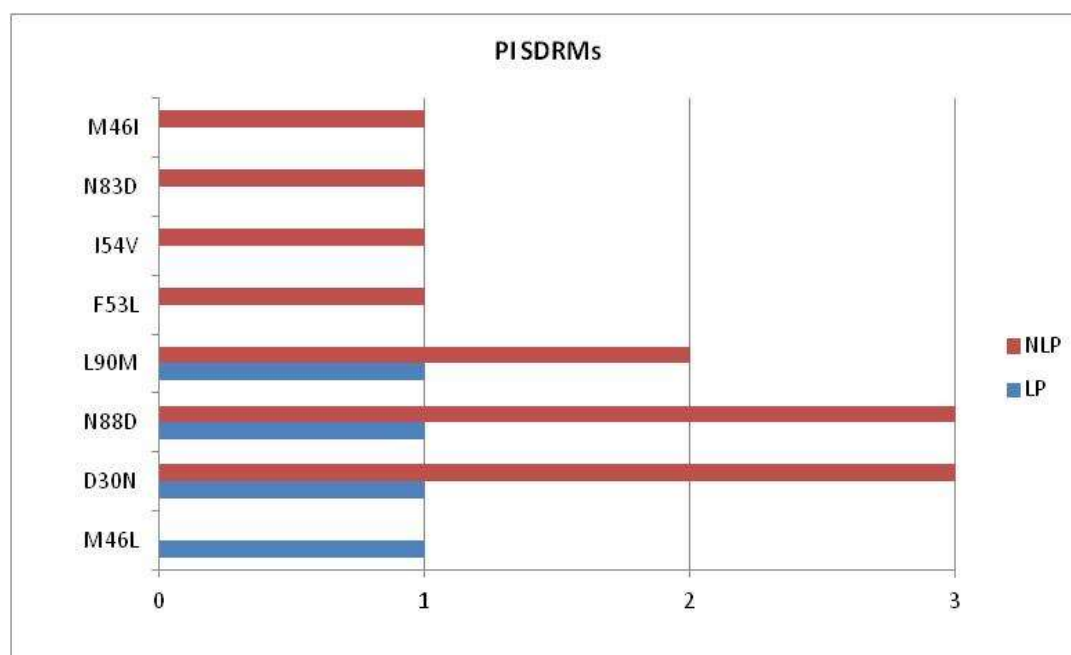


Fig. 18 - Incidência de mutações de vigilância (SDRM) para PI. No eixo horizontal está representado o número de mutações e no eixo vertical, as mutações encontradas em LP e NLP .

### 3.3. Cálculo da ADR

As taxas de resistência adquirida foram calculadas para 102 indivíduos dos grupos LP TR e NLP TR, através do algoritmo *HIVdb*.

No grupo LP TR, 62,71% dos indivíduos apresentavam mutações indicadoras de resistência a pelo menos uma classe de ARV e 30,51%, a 2 classes. No grupo NLP TR, foi encontrada resistência a pelo menos uma classe em 34,88% e a 2 classes, em 20,93%.

A taxa de resistência adquirida mais elevada entre as 3 classes de fármacos foi a do grupo LP TR, para NRTI (47,46%). A taxa mais baixa foi a do grupo NLP TR, para PI (6,98%).

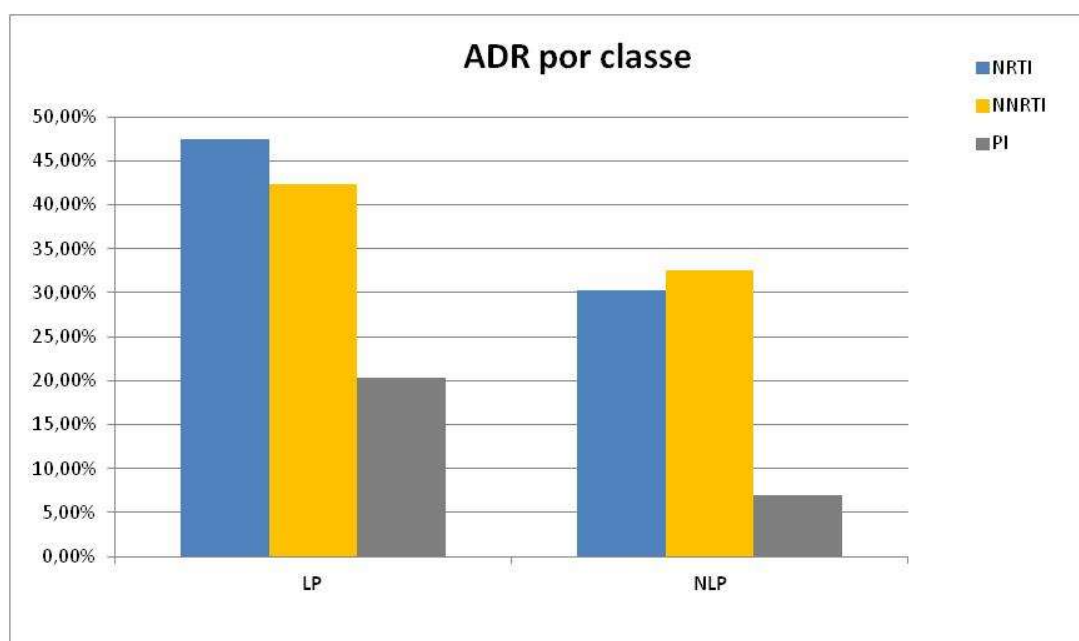


Fig. 19 - Percentagem de resistências adquiridas nos grupos LP TR e NLP TR.

*A percentagem de resistências adquiridas (por classe de ARV) nos grupos LP e NLP foi mais alta para NRTI e NNRTI.*

Os resultados para TDR e ADR foram reunidos na Tabela 4, em Anexos.

### 3.4. Avaliação do impacto clínico de mutações de resistência

Foram introduzidas no algoritmo *HIVdb* 493 sequências genómicas (262 LP e 231 NLP, *naïve* e tratados) de forma a avaliar o impacto clínico das resistências a ARV.

Foram analisadas mutações associadas a resistência aos seguintes fármacos:

NtRTI/NRTI: Tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC) e lamivudina (3TC)

NNRTI: Rilpivirina (RPV), efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP)

PI: Darunavir (DRV), atazanavir (ATV) e lopinavir (LPV)

O impacto das resistências para cada classe de fármacos foi classificado em baixo, médio e alto, de acordo com os *scores* encontrados no *HIVdb Program* (3,4 ou 5). Os indivíduos com *scores* iguais ou inferiores a 2 foram considerados como sendo sensíveis ao fármaco.

No grupo LP NV, a maior percentagem de mutações foi de baixo impacto (61,54% das mutações encontradas para este grupo), ao contrário das restantes classes, em que as mutações encontradas foram predominantemente de alto impacto.

O grupo com maior número de mutações (baixo, médio ou alto impacto) foi o de LP TR.

O número total de mutações de baixo, médio e alto impacto encontradas para os 4 grupos (LP NV, LP TR, NLP NV e NLP TR) está representado na Figura 20:

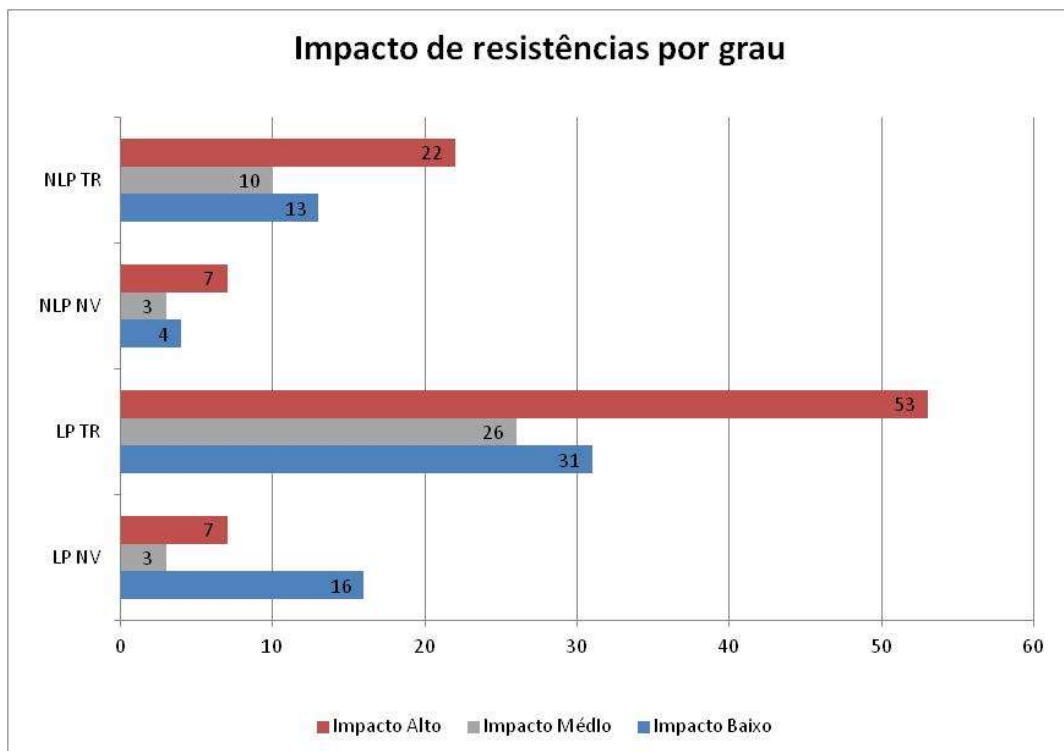


Fig. 20 - Impacto de resistências nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV, NLP TR, por grau (alto, médio e baixo). No eixo vertical, estão representados os grupos de indivíduos e no horizontal, o número total de mutações.

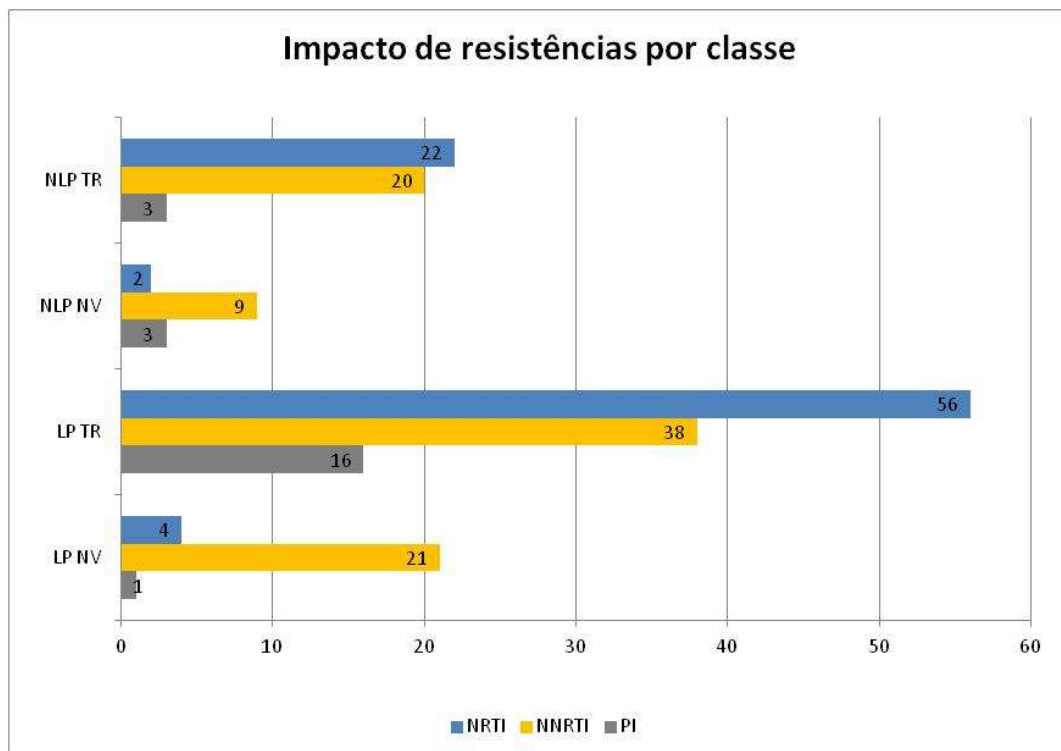


Figura 21 - Impacto de resistências nos grupos LP NV, LP TR, NLP NV, NLP TR, por classe de ARV. No eixo vertical, estão representados os grupos de indivíduos e no horizontal, o número total de mutações.

*Para NLP, o maior número de resistências encontradas foi para a classe NNRTI (n=29).*

*Para LP, o maior número de resistências encontradas foi para a classe NRTI (n=60).*

## **4. Discussão e Conclusões**





A percentagem de diagnósticos tardios nas bases de dados utilizadas foi de 51,28%, semelhante à referida no Relatório Infecção VIH e SIDA – Desafios e Estratégias, publicado pela Direção-Geral de Saúde em 2019.

A mediana de idade e a percentagem de indivíduos acima de 50 anos foram mais elevadas para LP, o que tem sido observado também em outros estudos (19).

Tem sido observada uma maior representação de indivíduos africanos nas amostras de diagnóstico tardio. No caso deste estudo, percentagens mais elevadas de indivíduos provenientes de países africanos membros da CPLP foram encontradas nos grupos LP, refletindo os problemas sociais e barreiras ao acesso a serviços de saúde encontradas por esta população.

A forma de transmissão mais comum foi a heterossexual, para todos os grupos. No grupo NLP NV foi registada transmissão homossexual, UDEV ou outra em 59,71% dos casos (69,77% de transmissão não heterossexual para NLP TR). A maior percentagem de HSH foi encontrada no grupo NLP NV (40,28%) e a maior percentagem de UDEV, em NLP TR (20,93%). A maior prevalência de vias não heterossexuais no grupo NLP pode ser explicada por um maior impacto das campanhas de sensibilização e rastreio sobre as populações HSH e UDEV, resultando em maior percentagem de diagnósticos precoces nestes grupos. A percentagem de 20,93% para UDEV no grupo NLP TR foi bastante mais elevada do que a referida no Relatório da DGS (2,2% para transmissão por consumo de drogas injetáveis), mas a amostra considerada para fins deste estudo foi relativamente pequena (43 indivíduos NLP TR).

A TDR calculada para 29 indivíduos não expostos a tratamento foi de 7% para qualquer classe de ARV, 2,2% para PI, 2,9% para NRTI e 2,7% para NNRTI. A TDR no grupo NLP foi quase duas vezes superior à do grupo LP (9,0% e 4,9%, respetivamente). Comparativamente a um estudo semelhante, a TDR calculada foi mais elevada para todas as classes. PI foi a classe com TDR mais baixa em ambos os estudos e NNRTI/ NRTI tiveram TDR semelhantes em relação ao estudo de referência (20).

Relativamente à ADR, as taxas foram elevadas e dificilmente comparáveis a outros estudos (21). Em relação a um estudo abrangendo um período de aproximadamente 18 anos, os valores encontrados para ADR foram, de forma geral, mais elevados, sendo que no grupo NLP TR a ADR para PI foi semelhante (22). A ADR calculada para fins deste estudo foi de 62,7% para LP e 34,9%

para NLP.

Os subtipos mais frequentemente encontrados foram os subtipos B e G, de acordo com os dados disponíveis sobre a epidemia em Portugal (23).

K103N e M184V foram duas das mutações mais frequentemente apontadas entre as SDRM. Foram também relativamente frequentes as mutações de vigilância para 2 classes.

A apresentação tardia afetou de forma adversa a carga viral e representa um problema grave no contexto do controlo da epidemia. Os esforços de prevenção devem ser dirigidos a toda a população, sobretudo àquela com maiores dificuldades de acesso ao sistema de saúde.

## **5. Referências Bibliográficas**



1. Tebit D, Arts E. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 45-56.
2. Peeters M, D'Arc M, Delaporte E. The origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Reviews*. 2014;16(1):23-34.
3. Taxonomy browser (Human immunodeficiency virus 1).[Internet].National Center for Biotechnology Information. 2020.
4. Data and statistics [Internet]. World Health Organization. 2019.
5. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção VIH e SIDA em Portugal - 2019. Lisboa: DGS/INSA; 2019.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe. 2019 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019.
7. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. .
8. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Infecção VIH e SIDA I Desafios e Estratégias 2018 Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2018.
9. Darcis, G., Lambert, I., Sauvage, A. et al. Factors associated with late presentation for HIV care in a single Belgian reference center: 2006–2017. *Sci Rep* 8, 8594 (2018).
10. Champenois, K., Cousien, A., Cuzin, L. et al. Missed opportunities for HIV testing in newly-HIV-diagnosed patients, a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 13, 200 (2013).
11. Normas e Circulares Normativas. Norma nº 029/2017 de 29/12/2017. Direção-Geral de Saúde. 2017.
12. Recomendações Portuguesas para Tratamento da Infecção VIH-1 e VIH-2. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Direção-Geral de Saúde. 2016.
13. Atta M, De Seigneux S, Lucas G. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *CJASN* March 2019, 14 (3) 435-444.
14. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021. Geneva: World Health Organization; 2017.

15. Tostevin A, White E, Dunn D, Croxford S, Delpech V, Williams I et al. Recent trends and patterns in HIV-1 transmitted drug resistance in the United Kingdom. *HIV Medicine* (2017), 18, 204--213.
16. Pineda-Peña A, Faria N, Imbrechts S, Libin P, Abecasis A, Deforche K et al. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: Performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013;19:337-348.
17. Bennett D, Camacho R, Otelea D, Kuritzkes D, Fleury H, Kiuchi M et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4724.
18. Data security and confidentiality guidelines for HIV, viral hepatitis, sexually transmitted disease, and tuberculosis programs: standards to facilitate sharing and use of surveillance data for public health action [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention/ CDC - National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2011.
19. Wójcik-Cichy K, E. A. The high incidence of late presenters for HIV/AIDS infection in the Lodz province, Poland in the years 2009-2016: we are still far from the UNAIDS ... - PubMed – NCBI. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2018
20. Lunar M, Zidovec M, Abecasis A, Tomazic J. Short communication: prevalence of HIV type 1 transmitted drug resistance in Slovenia: 2005-2010. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Feb;29(2):343-9.
21. Yang WL, E. A. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 212, Issue 1, 1 July 2015, Pages 28–38.
22. Rocheleau G, E. A. Longitudinal trends of HIV drug resistance in a large Canadian cohort, 1996-2016. *Clin Microbiol Infect* 2018 Feb;24(2):185-191.
23. Freitas F, Esteves A, Piedade J, Parreira R. Novel Multiregion Hybridization Assay for the Identification of the Most Prevalent Genetic Forms of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Circulating in Portugal. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 29. 10.1089/AID.2012.0025.

## **6. Anexos**





Características		LP		NLP	
		NV	TR	NV	TR
Sexo	Masculino	145	43	141	23
		71.43%	72.88%	66.82%	53.49%
	Feminino	58	16	70	20
		28.57%	27.12%	33.18%	46.51%
Idade	18-50	144	49	179	39
		71.29%	84.48%	84.83%	90.70%
	>50	58	9	32	4
		28.71%	15.52%	15.17%	9.30%
	Mediana	43	36	35	29
Área geográfica	Europa	126	34	147	33
		62.07%	58.62%	69.67%	80.49%
	América	13	3	21	0
		6.40%	5.17%	9.95%	0.00%
	África	64	21	43	8
		31.53%	36.21%	20.38%	19.51%
País de origem	CPLP- África	64	20	41	8
		31.53%	34.48%	19.43%	19.51%
	CPLP- Brasil	11	3	18	0
		5.42%	5.17%	8.53%	0.00%
	Portugal	123	34	140	32
		60.59%	58.62%	66.35%	78.05%
	Outros	5	1	12	1
		2.46%	1.72%	5.69%	2.44%

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos por grupo (LP/ NLP), presença ou ausência de tratamento (NV/ TR), sexo, idade, área geográfica e país de origem.

Características		LP		NLP	
		NV	TR	NV	TR
Log carga viral	0,01-5,00	75	15	153	26
		37.69%	35.71%	75.74%	76.47%
	>5,00	124	27	49	8
		62.31%	64.29%	24.26%	23.53%
Contagem de células CD4+	0-349 (<350)	164	177		
	>349 (350+)			568	530
	Mediana	170		552.5	
Forma de transmissão	HSH	52	13	85	13
		25.62%	22.03%	40.28%	30.23%
	HET	121	34	102	21
		59.61%	57.63%	48.34%	48.84%
	UDEV	23	12	18	9
		11.33%	20.34%	8.53%	20.93%
	Outras	7	0	6	0
		3.45%	0.00%	2.84%	0.00%

Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos por grupo (LP/ NLP), presença ou ausência de tratamento (NV/ TR), log da carga viral, contagem de células CD4+ e forma de transmissão.

Características		LP		NLP	
		NV	TR	NV	TR
Estádio (CDC)	A	90	26	178	30
		44.33%	44.07%	85.17%	73.17%
	B	45	10	22	8
		22.17%	16.95%	10.53%	19.51%
	C	68	20	9	3
		33.50%	33.90%	4.31%	7.32%
Subtipo	A	6	0	14	2
		2.96%	0.00%	6.64%	4.65%
	B	85	26	103	19
		41.87%	44.07%	48.82%	44.19%
	C	18	2	10	2
		8.87%	3.39%	4.74%	4.65%
	CRF 02	17	4	19	2
		8.37%	6.78%	9.00%	4.65%
	D	1	0	1	0
		0.49%	0.00%	0.47%	0.00%
	F1	5	0	8	1
		2.46%	0.00%	3.79%	2.33%
	G	48	23	28	11
		23.65%	38.98%	13.27%	25.58%
	H	1	0	2	0
		0.49%	0.00%	0.95%	0.00%
	Outras formas recombinantes	22	4	26	6
		10.84%	6.78%	12.32%	13.95%

Tabela 3 - Distribuição dos indivíduos por grupo (LP/ NLP), presença ou ausência de tratamento (NV/ TR), estágio (CDC) e subtipos.

Categorias		Resistências transmitidas (TDR)		Resistências adquiridas (ADR)	
		LP NV (n=203)	NLP NV (n=211)	LP TR (n=59)	NLP TR (n=43)
Resistência a pelo menos uma classe		10	19	37	15
		4.93%	9.00%	62.71%	34.88%
Resistência a uma classe	NRTI	4	8	28	13
		1.97%	3.79%	47.46%	30.23%
	NNRTI	5	6	25	14
		2.46%	2.84%	42.37%	32.56%
	PI	3	6	12	3
		1.48%	2.84%	20.34%	6.98%
Resistência a mais de uma classe	2 classes	2	1	18	9
		0.99%	0.47%	30.51%	20.93%
	3 classes	0	0	5	3
		0.00%	0.00%	8.47%	6.98%

Tabela 4 - Distribuição dos indivíduos por grupo (LP/ NLP), presença ou ausência de tratamento (NV/ TR), resistências transmitidas ou adquiridas e classes de ARV.

